

THESIS

Munich

1964

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
NEUER GEFÄSSERWEITERNDER SUBSTANZEN
AUF DEN BLUTSTROM IN DER WADE

Klaus-Michael Hahn

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
NEUER GEFÄSSERWEITERNDER SUBSTANZEN
AUF DEN BLUTSTROM IN DER WADE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Michael Hahn
aus Stuttgart

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. J. HESS
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 2. 1964

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154022_0012

E I N L E I T U N G

Die arteriellen Verschußkrankheiten in ihrer Lokalisation an den Extremitäten gewinnen zunehmend klinische Bedeutung. Pathologisch-anatomisch liegt ihnen entweder eine Endangitis obliterans oder eine obliterierende Arteriosklerose bzw. Atheromatose der Becken- oder Beinarterien zugrunde. Eine causale Therapie dieser Gefäßleiden ist bis heute nicht möglich. Man ist deshalb auf symptomatische Behandlung der Durchblutungsstörungen angewiesen. Durch die großen Fortschritte der Gefäßchirurgie ist es in den letzten Jahren möglich geworden, einen Teil der Patienten durch strombahnwiederherstellende Operationen wesentlich zu bessern. Dort wo solche Operationen jedoch nicht möglich sind, und das ist in der Mehrzahl der Patienten der Fall, muß der Versuch gemacht werden, auf konservative Weise die Durchblutung zu fördern.

Der Organismus ist in der Lage, durch Entwicklung von Ersatzkreisläufen bzw. Reduzierung funktioneller Widerstände den durch die eingetretene Stenose oder den Verschuß bedingten erhöhten Strömungswiderstand teilweise zu reduzieren und so die Strombahnhindernisse zu vermindern. Die Frage ist nun, inwieweit medikamentös die spontanen Kompensationsbestrebungen unterstützt und so der Ausgleich eines arteriellen Verschlusses beschleunigt werden kann.

Pathophysiologische Studien haben gezeigt, daß die Entstehung der Kollateralen zunächst rein physikalisch durch die Veränderungen der intravasalen Druckverhältnisse nach der Entstehung der Obliteration eingeleitet wird. Kraft der neuen Druckverhältnisse werden anatomisch praeformierte Verbindungen zwischen Arterienästen proximal und solchen distal des obliterierten Segments zu Brücken zwischen den noch durchgängigen Arterienabschnitten.

Diese arteriellen Verbindungen sind zunächst recht englumige Gefäße, die sich im Laufe von Wochen und Monaten ganz erheblich - nicht nur funktionell sondern auch strukturell - weiten können. Der adäquate Reiz für die Weitung dieser Gefäße ist offenbar das erhöhte Blutstromvolumen das durch sie fließt. Es gilt nämlich ganz allgemein, daß ein Gefäß um so weiter wird, je mehr Blut durch dasselbe strömt, wahrscheinlich je rascher das Blut durch das Gefäß strömt. Das eindruckvollste Beispiel für die Erweiterungsfähigkeit von Arterien ist die oft groteske Dilatation einer Arterie vor einer arterio-venösen Fistel. In diesem Fall strömen ganz erhebliche Blutmengen durch den Kurzschluß und diese erhöhte Blutströmung weitet die betroffene Arterie. Ganz ähnlich darf man sich die Verhältnisse bei Kollateralen vorstellen, die ursprünglich nur sehr wenig Blut in ein begrenztes Versorgungsgebiet strömen ließen, nachdem sie aber zu Kollateralen geworden sind ein sehr viel größeres Gebiet mit Blut versorgen müssen.

Aufgrund dieser patho-physiologischen Gegebenheiten ist anzunehmen, daß jede therapeutische Maßnahme, die den Blutstrom in den Kollateralen zu steigern

vermag, in der Lage ist, deren Entwicklung zu fördern. Man hat lange Zeit geglaubt, daß dies durch die Allgemeinanwendung von Vasodilantien möglich ist. Untersuchungen von W. R. HESS, WETZLER, DE BAKEY und H. HESS haben jedoch gezeigt, daß die systemische Anwendung von Vasodilantien im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien häufiger zu einer Verminderung als zu erwarteten Steigerung der Blutströmung führt. Dies ist physikalisch auch gar nicht anders zu erwarten. Durch den erhöhten Strömungswiderstand im Bereich der Kollateralen sinkt der Blutdruck im Verlauf derselben und distal davon im Vergleich zum ursprünglichen Druckgefälle in der durchgängigen Hauptarterie erheblich ab. Darüberhinaus wird ein Teil der (durch die Vasodilantien) reduzierbaren Widerstände schon spontan zur Kompensation des erhöhten Strömungswiderstandes im Kollateralgebiet reduziert. Es bleibt also für die Wirkung der Vasodilantien eine geringere Wirkmöglichkeit im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien als in gesunden Gefäßbereichen. Kommt es nun zu einer weitgehend allgemeinen Gefäßdilatation unter einem Vasodilatator, dann wirkt dieser einerseits viel ausgesprochener in den gesunden Gefäßbereichen, andererseits führt sie zu einem Abfall des zentralen arteriellen Druckes und damit zu einer Verminderung des Druckgefälles zur Peripherie hin. Diese Verminderung wirkt sich im Gebiet ungünstiger Druckverhältnisse, also im Gebiet obliterierter Arterien, auf den Blutstrom ganz besonders ungünstig aus und muß, wenn sie nicht durch eine zusätzliche Reduzierung funktioneller Widerstände kompensiert werden kann, notwendigerweise zu einer Verminderung des Blutstroms gegenüber dem Zustand vor dem Wirksamwerden der allgemeinen Vasodilatation führen.

Auf der Suche nach Möglichkeiten einer gezielten, vorwiegend wenigstens das Versorgungsgebiet der obliterierten Arterie betreffenden Vasodilatation bieten sich zwei Möglichkeiten an. Dies ist einmal die Symphektomie, die, wie H. HESS, HÄNSEL und KOHLENHOFEN u. a. zeigen konnten, aber nur die Hauptgefäße erweitert und das Gesamtblutstromvolumen einer Extremität in der Mehrzahl der Fälle im akuten Versuch ebenfalls eher verringert als vermehrt. Als weitere medikamentöse Möglichkeit einer gezielten lokalen Blutstromvolumensteigerung kommt die intraarterielle Injektion geeigneter Substanzen in Frage. Die intraarterielle Anwendung ist um so effektiver, je wirksamer die Substanz lokal ist und je weniger von ihr in einer wirksamen Form nach der Passage durch das Kapillargebiet venös rückströmend im großen Kreislauf vasodilatierend wirkt. Mit anderen Worten: Ideal ist eine Substanz für die intraarterielle Anwendung wenn sie dort maximal gefäßerweiternd wirkt wo sie injiziert wird, aber beim venösen Rückstrom schon unwirksam geworden ist.

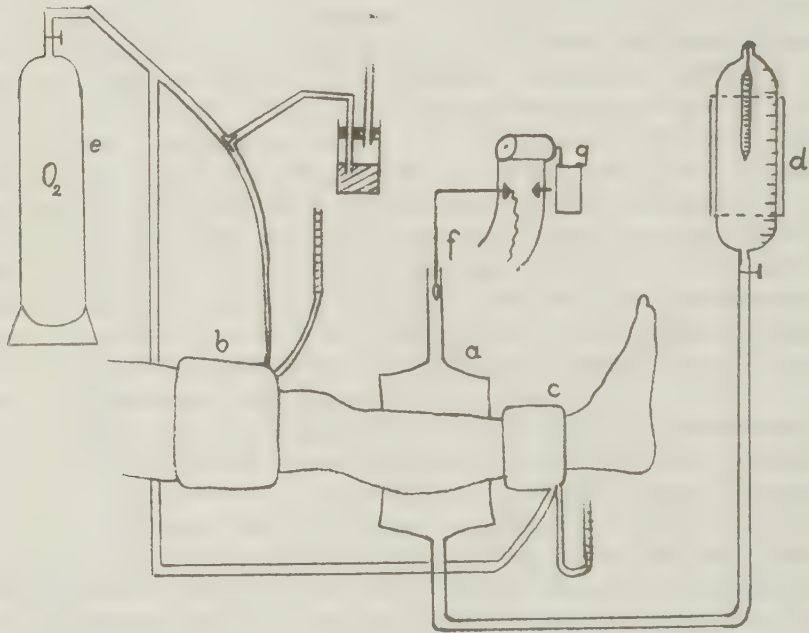
Als besonders wirksam haben sich für die intraarterielle Anwendung die Adenylverbindungen und hier wieder vor allem Adenosintriphosphorsäure erwiesen. Schon 1929 haben DRURY und SZENT GYÖRGIE an Tierversuchen die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylverbindungen entdeckt. Der genaue Angriffspunkt der

Adenylverbindungen am Gefäß ist bis heute nicht bekannt. Es ist jedoch sicher, daß durch sie eine lokale Erhöhung des Blutstromvolumens erreicht werden kann, die bei optimaler Dosierung eine praktisch maximale ist.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, zwei neue Vasodilatoren der Polypeptidreihe auf ihren Effekt bei intraarterieller Anwendung zu untersuchen und ihr Dosiswirkungsverhältnis mit dem der ATP zu vergleichen. Gleichzeitig soll geprüft werden, inwieweit die drei Substanzen durch den Coronardilatator Persantin in ihrer Wirksamkeit beeinflußt werden.

M E T H O D I K

Die einzige Methode beim Menschen routinemäßig quantitative Messungen des Blutstromvolumens in einer Extremität zu machen ist die Venenstauungsplethysmographie. ABRAMSON, GRANT und PEARSON, BARCROFT und H. HESS haben sich speziell mit dieser Methode befaßt und geeignete Apparaturen entwickelt. Die folgenden Untersuchungen wurden mit dem von H. HESS angegebenen Plethysmographen durchgeführt.



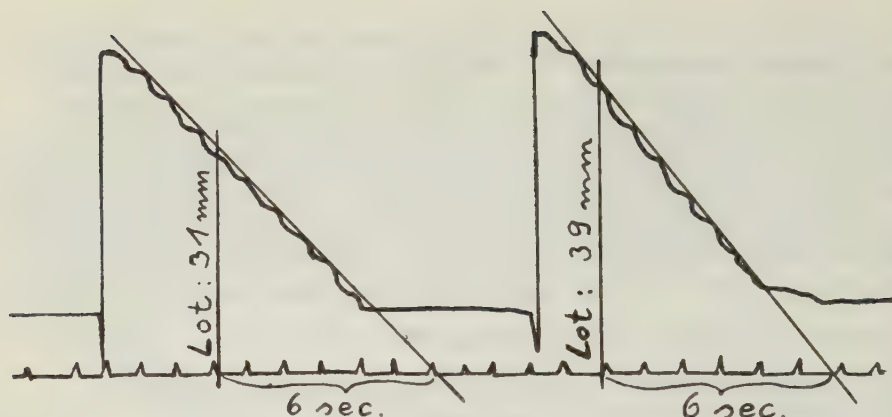
Gemessen wird die Volumenzunahme in der Wade pro 100 ml Gewebe in der Minute.

Der Patient liegt auf einem Untersuchungstisch. In möglichst horizontaler Lage wird das zu messende Bein in einen Plexiglaszylinder (a) eingeführt. In diesem Zylinder befindet sich eine Gummimanschette, die einerseits die Wade elastisch umschließt, andererseits das Auffüllen des Raumes zwischen Wade und Zylinderwand garantiert. In den Zylinder führt eine Zuleitung, die zu einem graduierten heizbaren Glaszylinder (d) führt, aus dem das System gespeist wird. Das Volumen des Plexiglaszylinders ist bekannt. An Hand des graduierten Glasbehälters kann sofort die eingelaufene Wassermenge abgelesen werden. Ein dem Einlauf ge-

genüber angebrachtes Steigrohr (f) zeigt den Wasserstand der das Bein luftdicht umschließenden Manschette an. Das Wadenvolumen läßt sich so leicht durch Subtraktion der eingelaufenen Wassermenge vom konstanten Zylindervolumen errechnen. Bei geschlossenem System wird sich jede Volumenänderung der vom Zylinder umschlossenen Wade durch eine Bewegung des Wasserspiegels im Steigrohr bemerkbar machen. Diese Bewegungen werden mittels eines Glasschwimmers (f) über ein Hebelsystem (g) auf einen Kymographen (g) übertragen. Proximal und distal der zu messenden Wade werden Blutdruckmanschetten (b und c) angelegt, die bei Bedarf durch eine Sauerstoffflasche (e) aufgeblasen werden können.

Es ergibt sich folgende Versuchsanordnung:

1. Das Bein des Patienten horizontal in den Plexiglaszylinder einführen.
2. Gummimanschette dicht der Wade anlegen.
3. Durch Verschieben von Irisblenden Hervorquellen der Manschette verhindern.
4. Anlegen einer Blutdruckmanschette am distalen Oberschenkel und am distalen Unterschenkel.
5. Auf 32° erwärmtes Wasser aus Glasbehälter in das System einlaufen lassen. Dabei ist wichtig, das Bein während des Einlaufens durch leichte Rotation zu bewegen, damit sich keine Luftblasen zwischen Wade und Manschette bilden, die eine Messung ungenau machen würden.
6. Markierung des Wasserspiegels im Steigrohr.
7. Berechnung des Gliedvolumens (Zylindervolumen minus eingelaufene Wassermenge).
8. Eichung des Systems.
9. Versuchsbeginn:
 - a) Stauung der distalen Manschette auf 200 mmHg (damit ist eine Stauung des Blutes peripher des Plethismographen unmöglich gemacht).
 - b) Kurze Stauung der proximalen Manschette auf 60 mmHg (der venöse Rückfluß ist damit verhindert)
 - c) Der arterielle Zufluß vergrößert das Volumen der eingeschlossenen Wade. Mit jedem Pulsschlag steigt der Wasserspiegel im Steigrohr. Über den Schwimmer schreibt der Kymograph eine treppenförmige Kurve, die über einige Sekunden linear ansteigt (siehe Beispiel 1).



10. Berechnung:

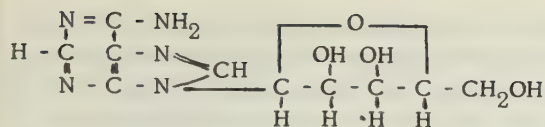
Durch Anlegen einer Tangente an die linear ansteigende Kurve läßt sich die Volumenzunahme in der Zeit geometrisch darstellen. Daraus errechnet sich der Bluteinstrom in 100 ccm Gewebe in einer Minute mit folgender Gleichung:

$$\begin{aligned} \text{Bluteinstrom} &= \frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec (cm}^3\text{)} \times 10 \times 100 \text{ (cm}^3\text{)}}{\text{Gliedvolumen (cm}^3\text{)}} \\ &= \frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec} \times 100}{\text{Gliedvolumen}} \end{aligned}$$

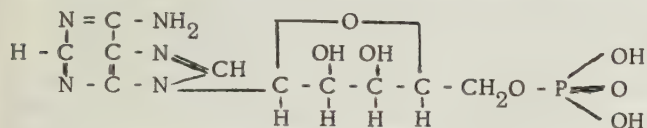
Die Messungen werden im Abstand von 30 sec durchgeführt. Jeweils nach 3 bis 5 Minuten muß die distale Manschette für 5 Minuten geöffnet werden.

PHARMAKOLOGIE DER UNTERSUCHTEN SUBSTANZEN

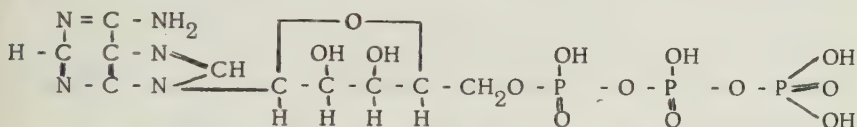
1. Die Adenylverbindungen gehören zu der großen Gruppe der Nucleinstoffe. Diese sogenannten Nucleoproteide sind chemische Bausteine des Körpers und bestehen aus einem Eiweißanteil und einer prosthetischen Gruppe. Wird der Eiweißanteil abgespalten, bleiben saure, phosphorreiche Stoffe zurück, die Nucleotide. Ihre drei Bausteine sind eine saure Gruppe, die 0-Phosphorsäure, eine Purin- oder Pyrimidinbase und ein Kohlehydrat in Form einer Pentose. Enthält ein Nucleotid die drei Elemente nur einmal, ist dies ein Mononucleotid, enthält sie mehrere dieser Bauelemente, ein Polynucleotid. Fehlt die Phosphorsäure, so spricht man von einem Nucleosid. Ein solches stellt z. B. das Adenosin dar:



Ein Mononucleotid ist die Adenosinmonophosphorsäure:



Die Adenosindiphosphorsäure hat entsprechend ein Phosphorsäuremolekül mehr. In Verbindung mit Pyrophosphorsäure entsteht ATP:



Diese Substanzen finden sich vorwiegend in den Zellkernen und in den Körpersäften. DRURY und SZENT GYÖRGIE entdeckten 1929 ihre gefäßerweiternde Wirkung. Sie wurden in der Folge in einer Reihe physiologischer und klinischer Arbeiten bestätigt. RIGLER, FLEISCH und SIBUL, SCHOEDEL, FLEISCH und WEGER, FLEISCH und DOMENJOZ haben darauf hingewiesen, daß die gefäßerweiternde Wirkung von AMP und ATP bei der Entstehung der reaktiven Hyperämie und bei der vermehrten Durchblutung arbeitender Organe eine wesentliche Rolle spielen.

FLEISCH und Mitarbeiter fanden bei Durchströmungsversuchen an der Hinterextremität des Hundes, daß die gefäßerweiternde Wirkung von ATP etwa 140 mal stärker ist als die der entsprechenden Molarkonzentration von AMP. SCHOEDEL schließt dagegen aus seinen Versuchen, daß ADN, ATP und AMP in äquimolaren Dosen gleich wirksam auf die Durchblutung des Skelettmuskels seien. Alle diese Körper führten zu einer Steigerung der Durchblutung um 100 - 170 %. Die Durchblutungssteigerung hielt nur wenige Minuten an, über die Dauer von der i. a. - Infusion und ging dann jeweils rasch auf den Ausgangswert zurück. DIETRICH und SCHWIEGK konnten mit Hilfe der Rein'schen Stromuhr nachweisen, daß 10 mg AMP i. m. beim Hunde zu einer wesentlichen und anhaltenden Steigerung der Coronardurchblutung führen. Unmittelbar nach der Injektion stieg die Durchblutung allmählich an und erreicht nach einer Stunde ihren Ausgangswert wieder. Aufgrund dieser experimentellen Arbeiten wurden AMP und ATP in die Therapie der Angina pectoris eingeführt (Dietrich und Schwiegk). Nach 1 - 3 maliger Verabreichung i. m. von 20 mg AMP konnte ausnahmslos eine Besserung der Beschwerden erzielt werden. ZIPF und ZIPF und GIESE beobachteten am Frosch, Kaninchen und Meer-

schweinchen eine erhebliche Kapillarerweiterung durch AMP und klinischerseits wurde von KORACH, THIEMANN und RISCHE eine günstige Beeinflussung peripherer Durchblutungsstörungen durch AMP per oral und parenteral gesehen. In systematischen Nachuntersuchungen der Mayo-Clinic konnten die Erfolge mit AMP peroral und parenteral bei claudicatio intermittens bestätigt werden. Die "claudication - distance", die Gehzeit bis zum Auftreten der ersten Schmerzen, wurde als Zeichen des Erfolges angesehen. Später sah KÖBKE gute Erfolge bei AMP peroral bei Patienten mit Endangitis obliterans und obliterierenden Gefäßsklerosen. In jüngster Zeit berichten DUBOIS-FERRIERE und DUCOMMUN, DUBOIS-FERRIERE und Lawrence und Mitarbeiter Günstiges über die Behandlung der Endangitis obliterans mit ATP. PIEPER verabreichte AMP i. m. und sah auch eindeutige Erfolge bei entzündlichen Durchblutungsstörungen. KUSCHINSKY berichtet, daß AMP wohl gefäßerweiternd, aber nur flüchtig wirkt, Adenosin weniger wirksam sei, während ATP stärker wirksam sei, aber auch ziemlich schnell abgebaut würde. Alle diese Untersuchungen stützen sich auf subjektive Angaben. Objektive Untersuchungen mit quantitativen Meßmethoden (Venenstauungsplethysmographie) führte vor allem H. HESS in neuerer Zeit durch. Danach ist eine physikalische Wirksamkeit im Sinne einer Steigerung des Blutstroms durch die Kollateralen bei intravenöser Anwendung von ATP nicht zu erwarten, weil diese den Blutstrom im Versorgungsgebiet der obliterierten Arterie praktisch nicht steigert. Stoffwechselwirkung der intravenös gegebenen ATP werden diskutiert, objektive Belege für solche liegen jedoch noch nicht vor.

2. 1948 berichteten ROCHA DE SILVA, BERALDO und ROSENFELD erstmalig über einen biogenen Wirkstoff, den sie wegen seiner Dünndarmwirksamkeit Bradykinin nannten. ELLIOT, LEWIS und HORTON gelang es reines Bradykinin mittels Chromatographie darzustellen. Nach ihrer Analyse enthält Bradykinin Arginin, Phenylalanin, Prolin, Glycin und Serin. Auf der Suche nach synthetischen Stoffen fanden unter anderen BOISONAS, GUTTMANN und JAQUENOUD, SCHWYZER, RITTEL, SIEBER, KAPPELER und ZUBER das Octapeptid. Dies stellte sich aber als biologisch inaktiv heraus. Über ein weiteres Octapeptid kamen schließlich BOISONAS, GUTTMANN und JAQUENOUD auf das Nonapeptid Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg (III), das in seiner biologischen Wirkung und in seinen chemischen, biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften vom natürlichen Bradykinin nicht zu unterscheiden war.

Das Bradykinin gehört zu den wirksamsten körpereigenen Wirkstoffen. Seine pharmakologische Wirkung betrifft die glatte Muskulatur, den Kreislauf und die Kapillarpermeabilität. GERSMEYER und SPITZBARTH haben an Versuchen mit Menschen und Hunden die verschiedenen Wirkungsmechanismen untersucht.

Sie stellten neben der schon vorher bekannten Blutdrucksenkung Vergrößerung der Druckamplitude, Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens, eine Erniedrigung des arteriellen peripheren Gesamtwiderstandes und des elastischen Windkes-

selwiderstandes, mäßige Herzfrequenzsteigerung, geringe Zunahme des Pulmonalarteriendruckes und eine Durchblutungssteigerung der Haut und der quergestreiften Muskulatur fest. Messungen mit der Calorimetersonde nach Hensel ergaben Durchblutungssteigerungen der Wadenmuskulatur von 15 - 35 %.

3. Seit einigen Jahren ist bekannt, daß Drüsenextrakte von Tintenfischen (Moschata und Aldrovandi) sowohl eine stark blutdrucksenkende Wirkung als auch einen Einfluß auf Durchblutung der glatten Muskulatur haben. Dieses Extrakt - Eledoisin genannt - wurde jetzt isoliert und von SANDRIN und BIOSONAS synthetisch dargestellt. Es handelt sich um ein Peptid mit der Formel:

Pyro-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ileu-Gly-Leu-Met NH₂

Dieses Endcapeptid wurde von ERSPAMER und ANASTASI auf seinen pharmakologischen Wirkungsmechanismus untersucht. Sie fanden schon bei minimalsten Dosen von 0,5 - 2 mmg/kg einen starken Blutdruckabfall. Außerdem schreiben sie Eledoisin eine starke vasodilatatorische Eigenschaft sowohl in der Peripherie als auch an den Coronarien zu.

4. Eine weitere Aufgabe dieser Arbeit war, den Effekt einer intravenösen Persantininjektion auf die Wirkung der intraarteriellen Infusion der obengenannten Vasodilantien in den verschiedenen Dosierungen zu prüfen. Dieses nunmehr seit vier Jahren im Handel befindliche Medikament ist ein Abkömmling eines seit 10 Jahren bekannten Ringsystems, der Pyrimidopyrimidine. Untersuchungen von BRED-SCHNEIDER und Mitarbeitern, GRABNER und Mitarbeitern, HOCKERTS und BOGELMANN, KADATZ, LANG, FRIM und Mitarbeitern, LOCHNER und NASERI sowie MENGE und KADATZ haben gezeigt, daß Persantin eine größere und länger anhaltende coronarerweiternde Wirkung hat als die übrigen coronarerweiternden Mittel. Als erstem fiel KADATZ auf, daß Persantin in geeigneter Dosierung auch die periphere Durchblutung fördert. MENGE und KADATZ konnten an Tierversuchen zeigen, daß diese Mehrdurchblutung am Skelettmuskel nur bei Dosierungen zustandekommt, die den Blutdruck senken. Dieser Blutdruckabfall sei bedingt durch eine allgemeine Gefäßdelatation der Peripherie. Oben haben wir dargestellt, daß jeder Blutdruckabfall die Durchblutung in einem geschädigten Gefäßgebiet verschlechtert. Die Schlußfolgerung wäre, daß Persantin allein zur Behandlung peripherer arterieller Verschußkrankheiten ungeeignet ist. Die Frage ist aber, ob die kombinierte Anwendung von intraarteriellen Infusionen mit geeigneten Vasodilantien und intravenöser Persantin-Injektion Vorteile bringt.

Die Tabellen 1 - 3 zeigen vergleichend die Blutstromsteigerungen durch intraarterielle Infusion von ATP, Bradykinin und Eledoisin in steigenden Dosen.

Es war dabei zu beachten, daß die zu vergleichenden Untersuchungen am selben Tag bei unveränderter Nadellage hintereinander durchgeführt wurden. Es hat sich nämlich in früheren Untersuchungen gezeigt, daß die Nadellage sehr wesentlich die Wirksamkeit des injizierten Vasodilatators mitbestimmt. In Vorversuchen konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, daß Infusionen der gleichen Substanz und gleichen Dosierung bei verschiedener Nadellage oder nach wiederholten Punktionen jeweils etwas andere Werte ergeben. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß mit dem Unterschied der Nadellage auch ein Unterschied in der Verteilung des Vasodilatators im injizierten Gebiet eintritt dergestalt, daß einmal mehr und einmal weniger die Gefäße im Kollateralbereich erweitert werden je nach Menge der dort hingelangenden Substanz und es so zu unterschiedlichen Einstrombedingungen in das Gefäßgebiet distal der Kollateralen kommt.

Abbildung 1 zeigt, daß mit Bradykinin 0,3 mmg/min bereits ein maximaler Effekt zu erzielen ist, der durch eine weitere Steigerung der Dosis nicht mehr erhöht werden kann. Die mit ATP erreichten Blutstromwerte liegen unter den maximalen Werten, was aber nicht allgemein der Fall zu sein scheint. In früheren Arbeiten zeigte sich, daß mit einer Dosis von 1 mg ATP/min in der Regel ein praktisch maximaler Effekt zu erzielen ist. Da diese Frage speziell schon anderweitig bearbeitet wurde, soll hier nicht näher darauf eingegangen sein.

Eledoisin hat in einer Dosis von 0,3 mcg/min - 2,0 mcg/min einen der ATP in einer Dosis von 0,15 - 1,0 mg/min annähernd adäquaten Effekt. Bemerkenswert ist allerdings, daß es unter Eledoisin anscheinend leicht zu einem Abfall des zentralen Druckes infolge globaler Wirkung der intraarteriell injizierten Substanz kommt und daß es mit dem Abfall des zentralen Blutdrucks dann auch zu einer deutlichen Reduzierung des blutstromsteigernden Effektes kommt, wie das vor allem die Abbildung 2 und 3 zeigen. Demnach ist Eledoisin zwar ein ausgezeichneter Vasodilatator bei intraarterieller Anwendung, der allerdings den Nachteil zu haben scheint, venös rückströmend noch eine erhebliche systemische Vasodilatation zu verursachen und auf diese Weise zu unerwünschtem Blutdruckabfall und damit zu einer teilweisen Aufhebung des Effekts im intraarteriell injizierten Gefäßbereich führt. In einem hier nicht aufgeführten Versuch kam es sogar zu einem Kreislaufkollaps, der uns Anlaß war, die Eledoisin-Untersuchungen am Menschen einzustellen.

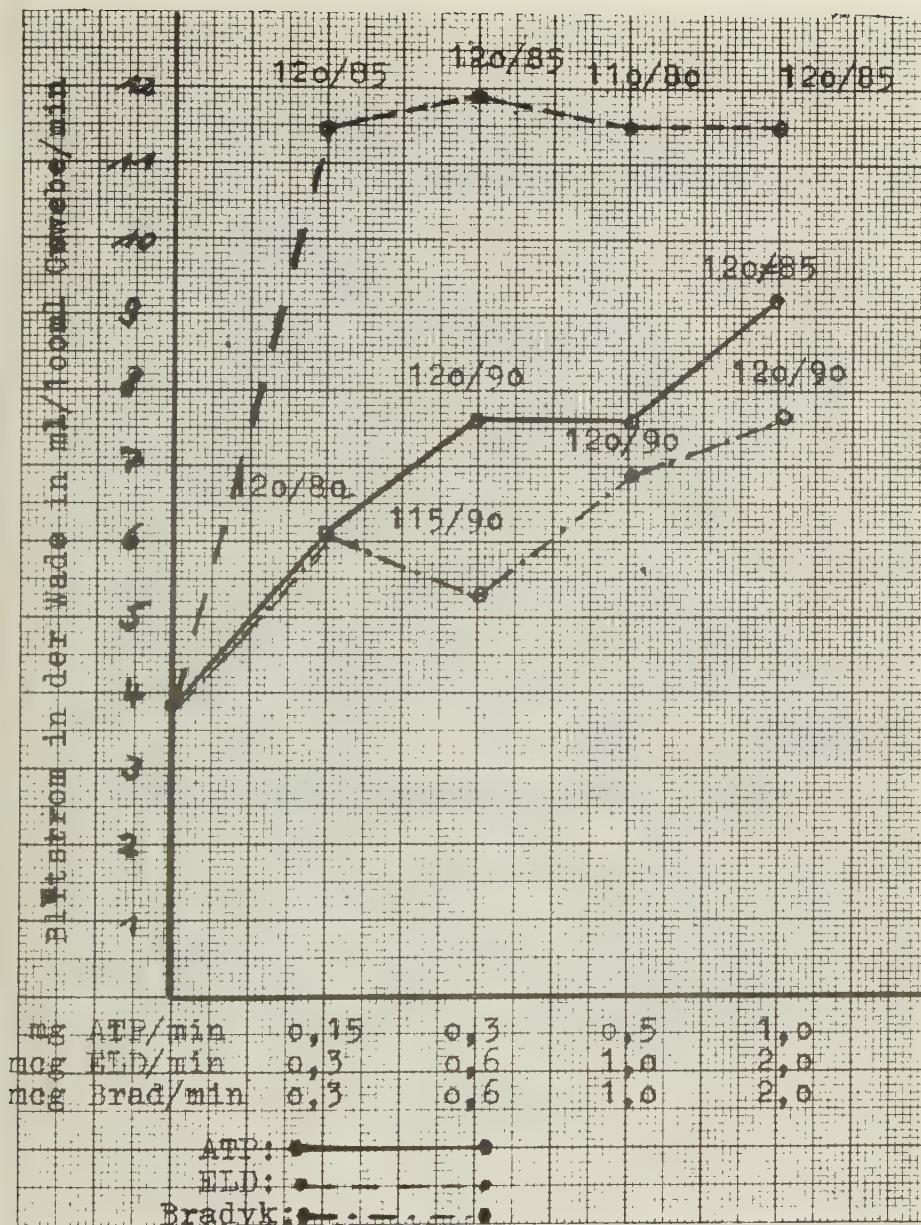


ABBILDUNG 1

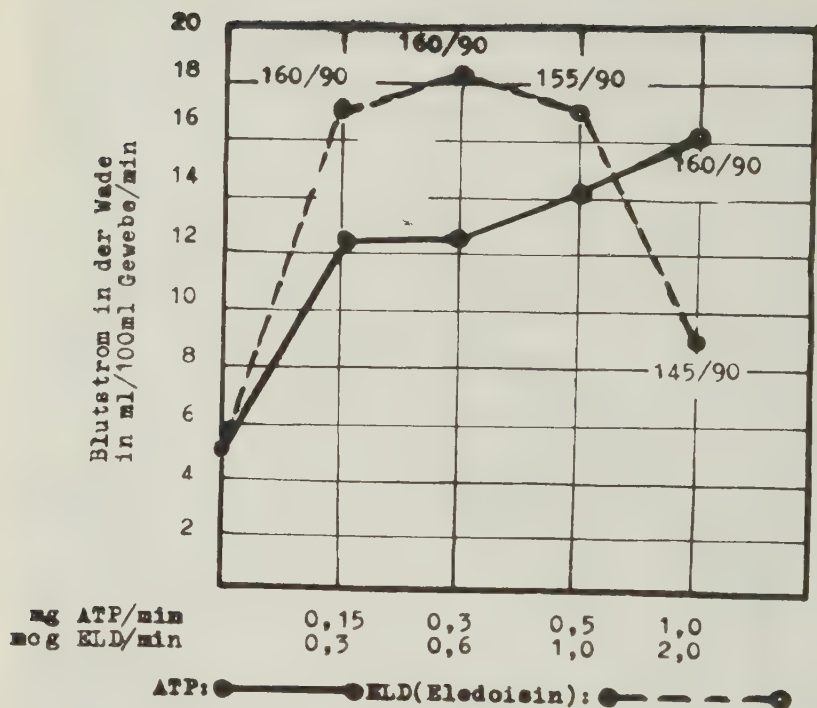


ABBILDUNG 2

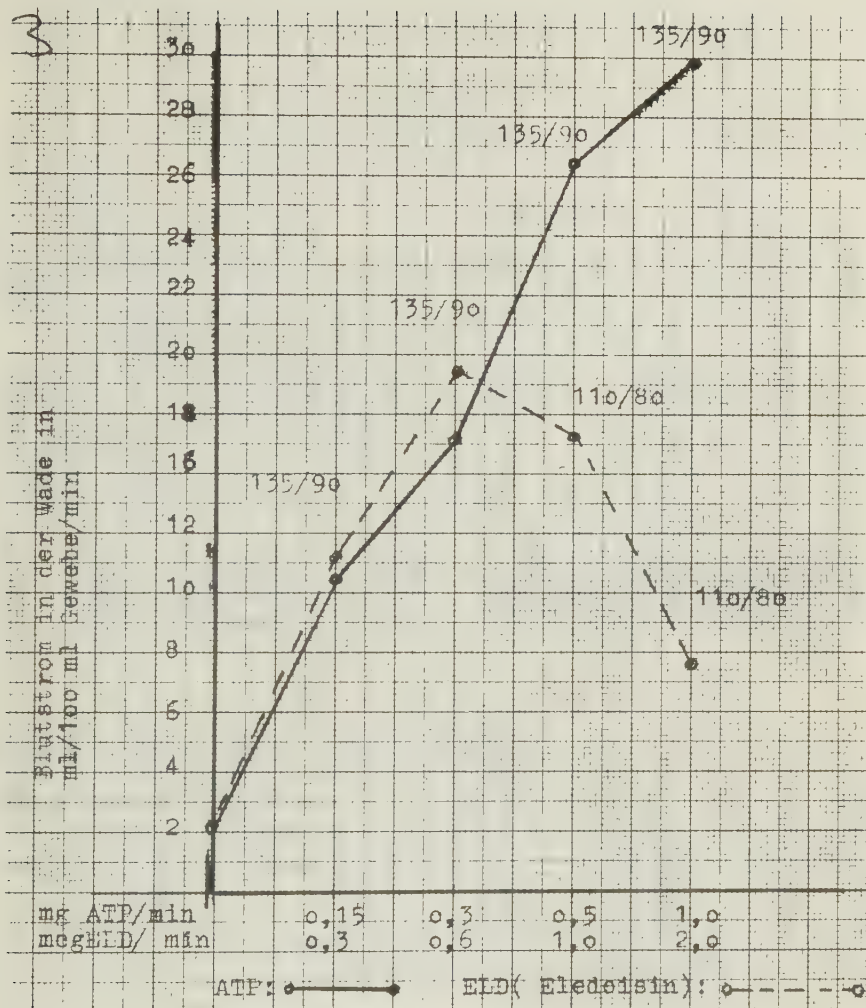


ABBILDUNG 3

Die Ergebnisse der Untersuchungen über den Einfluß von intravenös gegebenem Persantin auf den Effekt einer intraarteriellen Infusion von ATP in den verschiedenen Dosierungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Zwischen zwei Doppelstrichen sind jeweils die durch die betreffende ATP-Dosis verursachten Blutstromwerte, links vor und rechts nach der Persantingabe aufgeschrieben. Die Zahlen bedeuten jeweils das Blutstromvolumen in ml/100 ml Gewebe/min.

	Ruhe- blutstrom	0, 15mg/min		0, 3		0, 5		1, 0	
Pat I	4, 0	4, 8	6, 9	8, 3	11, 0	13, 9	14, 6	18, 1	20, 2
Pat II	2, 8	2, 8	4, 0	3, 2	4, 3	3, 6	4, 7	4, 0	5, 5
Pat III	2, 5	7, 2	8, 8	8, 8	10, 9	8, 8	10, 9	10, 9	10, 9
Pat IV	7, 6	12, 3	19, 02	15, 3	19, 02	17, 6	21, 5	19, 02	22, 3
Pat V	1, 09	2, 5	4, 4	3, 2	4, 4	3, 8	7, 0	3, 8	9, 6
Pat VI	2, 1	5, 4	6, 5	6, 5	8, 1	6, 5	9, 8	7, 6	9, 8
Pat VII	2, 3	8, 4	11, 5	19, 2	23, 0	23, 0	25, 4	23, 0	25, 4
Pat VIII	4, 8	8, 6	12, 8	9, 2	13, 8	12, 8	14, 3	15, 3	15, 3

In Tabelle 2 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der 6 Versuchsreihen mit intraarterieller Infusion von Bradykinin in den verschiedenen Dosierungen vor und nach der intravenösen Injektion von 10 mg Persantin aufgezeichnet.

	Ruhe- blutstrom	0, 3mcg/min		0, 6mcg/min		1, 5mcg/min		2, 0mcg/min	
Pat I	4, 6	9, 5	9, 5	15, 3	16, 1	16, 1	20, 2	16, 9	24, 2
Pat II	8, 0	10, 9	15, 4	11, 7	17, 5	11, 7	17, 5	12, 0	19, 04
Pat III	6, 3	7, 9	10, 5	7, 9	12, 6	9, 01	10, 06	10, 5	10, 5
Pat IV	3, 2	3, 2	5, 2	3, 8	5, 7	5, 2	8, 4	13, 1	9, 8
Pat V	1, 7	2, 1	3, 04	2, 1	3, 04	2, 1	3, 4	3, 04	5, 2
Pat VI	4, 6	9, 5	9, 5	15, 3	16, 1	16, 1	20, 2	16, 9	24, 2

STATISTISCHE AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EFFEKT INTRAARTERIELLER INFUSIONEN VON ATP UND BRADYKININ MIT UND OHNE GLEICHZEITIGE INTRAVENÖSE VERABREICHUNG VON 10 mg PERSANTIN:

Der eigentlichen statistischen Analyse der Prüfungsergebnisse ging zunächst die Untersuchung der Frage voraus, ob das Merkmal für die Beurteilung der Substanz-Wirkung die absolute Steigerung des Blutstromvolumens in den verschiedenen Dosierungen oder die relative Steigerung gegenüber dem Ruhe-Blutstromvolumen herangezogen werden sollte. Es ergab sich hierbei, daß die relative Steigerung eine geringere Variabilität zwischen Patienten aufweist als die absolute Steigerung; dementsprechend wurde die relative Steigerung gegenüber dem Ruhe-Blutstromvolumen als Merkmal für die statistische Auswertung verwendet.

Aus Gründen der statistischen Methodik wurde die Analyse allerdings nicht mit den relativen Steigerungen direkt, sondern mit deren Logarithmen durchgeführt. Man hat hierdurch den Vorteil, daß an die Stelle des Quotienten zweier Meßgrößen die Differenz ihrer Logarithmen tritt, so daß man die üblichen additiven statistischen Modelle für die Auswertung heranziehen kann.

Zur Beurteilung der Frage, inwieweit die bei vorheriger Applikation von 10 mg Persantin beobachteten Steigerungen des Blutstromvolumens als zufällige Effekte angesehen werden müssen, wurde für jede Versuchsreihe eine dreifache Varianz-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Varianz-Analyse werden anschließend für die beiden Versuchsreihen getrennt besprochen.

ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG

a) Untersuchungen mit ATP

Aus den Messungen an den hier untersuchten 8 Patienten ergaben sich folgende arithmetischen Mittel für die Blutstromvolumina (ml/100 ml Gewebe/min):

D o s i s	A T P	A T P
	allein	+ Persantin
Ruhe	3, 58	3, 58
0, 15 mg/min	6, 51	9, 30
0, 30 mg/min	9, 24	11, 94
0, 50 mg/min	11, 30	13, 60
1, 00 mg/min	12, 74	15, 16

Die Abhängigkeit der Blutstromvolumina von den applizierten Dosierungen bzw. von den beiden Versuchsstufen ist in der Abb. 4 nochmals dargestellt.

8 Patienten

Blutstrom in
ml/100 ml Gewebe/min

10 mg PERSANTIN i.v.
+ ATP

ATP allein

0'10 mg ATP/min.

0'16

0'3

0'5

0

ABBILDUNG 4

Aus der statistischen Analyse ergaben sich die nachstehenden Schätzwerte der relativen Größe der Blutstromvolumina bei den einzelnen Dosierungen in bezug auf das Ruhe-Blutstromvolumen.

	A T P allein	A T P + Persantin	R S
Ruhe	100 %	100 %	
0,15 mg/min	179 %	256 %	43 %
0,30 mg/min	243 %	319 %	31 %
0,50 mg/min	291 %	373 %	28 %
1,00 mg/min	328 %	421 %	28 %

In der Spalte "RS" ist die bei vorheriger Applikation von 10 mg i.v. Persantin erzielte relative Steigerung des Blutstromvolumens gegenüber dem Blutstromvolumen bei alleiniger Infusion von ATP angegeben.

Das Ergebnis der Varianz-Analyse, die für diese Versuchsreihe durchgeführt wurde, ist in Tab. 1 wiedergegeben. Hier wurde zunächst geprüft, in welcher Weise die Unterschiede zwischen den beiden Versuchsstufen, falls sie vorhanden sind, von der applizierten ATP-Dosis abhängig sind (Varianz-Komponente Dosierungen $\times$ Verfahren). Das Ergebnis der Varianz-Analyse liefert keinerlei Hinweise für eine solche Abhängigkeit; die Unterschiede zwischen den relativen Steigerungen (Spalte "RS") können somit nach den vorliegenden Untersuchungen durchaus zufallsbedingt sein.

Nach diesem Ergebnis war es berechtigt zu prüfen, ob im Mittel über alle applizierten ATP-Dosierungen ein Unterschied in dem Blutstromvolumen zwischen den beiden Versuchsstufen vorliegt (Varianzkomponente "zwischen Verfahren"). Nach dem Ergebnis der Varianz-Analyse kann die Hypothese, daß die beobachteten mittleren Unterschiede zufallsbedingt seien, auf dem 0,1 %-Niveau verworfen werden.

Im Mittel über alle ATP-Dosierungen beträgt die durch vorherige Gabe von 10 mg Persantin i.v. erzielte Erhöhung des Blutstromvolumens gegenüber der alleinigen Gabe von ATP 32,5 %; die untere bzw. obere Grenze des 95 %-Konfidenzbereiches für diesen Schätzwert beträgt 25,5 % bzw. 39,8 %.

Der Verlauf der relativen Größe des Blutstromvolumens in Abhängigkeit von der applizierten ATP-Dosis ist für die beiden Versuchsstufen in Abb. 5 dargestellt.

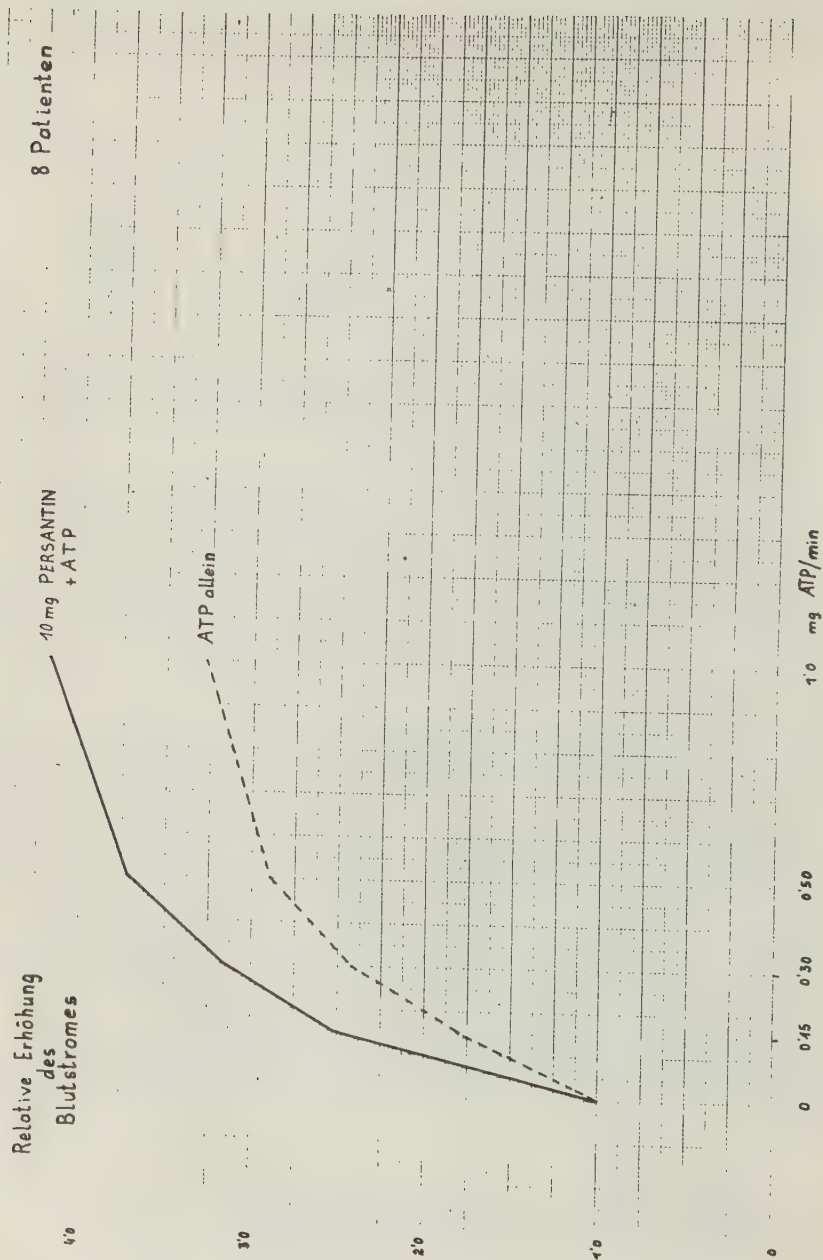


ABBILDUNG 5

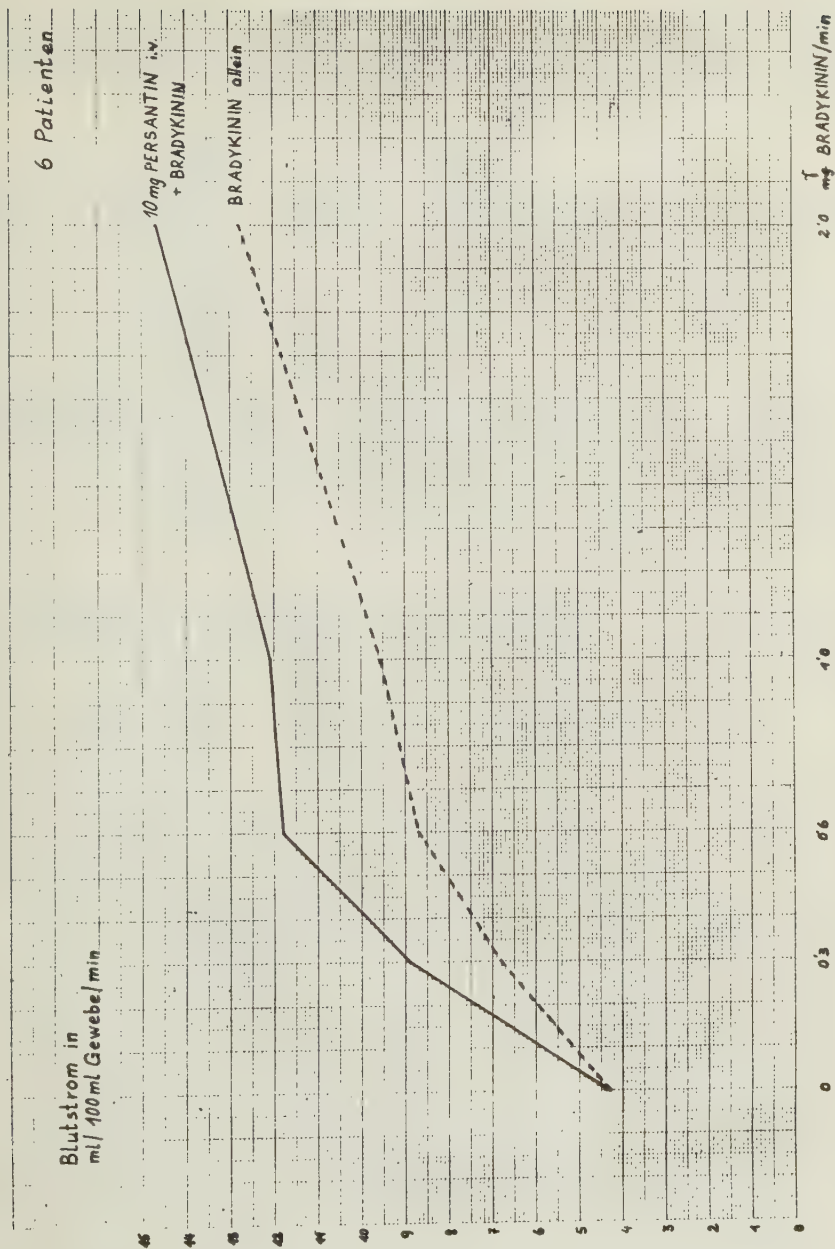


ABBILDUNG 6

b) Bradykinin

In dieser Versuchsreihe ergaben sich im Mittel über die 6 beobachteten Patienten die nachstehenden Werte für das Blutstromvolumen in Abhängigkeit von der applizierten Bradykinin-Dosis:

D o s i s	Bradykinin allein	Bradykinin + ATP
Ruhe	4,30	4,37
0,3	6,83	8,88
0,6	8,67	11,75
1,0	9,62	12,05
2,0	12,75	14,68

In Abb. 6 sind diese mittleren Blutstromvolumina nochmals in Abhängigkeit von der applizierten Bradykinin-Dosis dargestellt.

Als statistische Schätzwerte des relativen Blutstromvolumens zu den einzelnen Dosierungen in bezug auf das Ruhe-Blutstromvolumen ergaben sich für diese Versuchsreihe die nachstehenden Werte:

	Bradykinin allein	Bradykinin + Persantin	R S
Ruhe	100 %	100 %	
0,3	152 %	200 %	32 %
0,6	183 %	255 %	39 %
1,0	206 %	267 %	30 %
2,0	284 %	329 %	16 %

Das Ergebnis der Varianz-Analyse, die für diese Versuchsreihe durchgeführt wurde, ist in Tab. 2 wiedergegeben. Auch hier liefert die Varianz-Analyse keinerlei statistisch faßbare Hinweise dafür, daß der Unterschied zwischen den beiden Versuchsstufen von der applizierten Bradykinin-Dosis abhängig ist. Die Unterschiede zwischen den relativen Steigerungen (Spalte "RS") müssen somit nach den vorliegenden Untersuchungen noch als zufallsbedingt angesehen werden. (Abb. 7)

Im Mittel über alle Dosierungen ergibt die vorherige Applikation von 10 mg Persantin i. v. eine Erhöhung des Blutstromvolumens um 28,8 % gegenüber der alleinigen Applikation von Bradykinin. Nach dem Ergebnis der Varianz-Analyse ist die Hypothese, daß dieser Wert zufallsbedingt sei, auf dem 0,1 %-Niveau zu verwerfen. Die untere bzw. obere Grenze des 95 %-Konfidenzbereiches für diesen Wert beträgt 17,0 % bzw. 41,9 %.

Die statistische Analyse der Versuchsergebnisse zeigt, daß durch die vorherige Applikation von 10 mg Persantin i. v. gegenüber der alleinigen Applikation von

ATP bzw. Bradykinin eine Erhöhung des Blutstromvolumens erzielt werden kann. Im Mittel über alle Dosierungen beträgt diese Erhöhung gegenüber der alleinigen Applikation von ATP 32,5 %, gegenüber der alleinigen Applikation von Bradykinin 28,8 %. In beiden Versuchsreihen konnte dieser Effekt statistisch gesichert werden.

TABELLE 1

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Patienten	7	2,59138995	0,37019856	178,82	0,1 %
Zwischen Verfahren	1	0,23844910	0,23844910	115,18	0,1 %
Zwischen Dosierungen	3	0,51630721	0,17210240	83,13	0,1 %
Patienten x Verfahren	7	0,05247497	0,00749642	3,62	1,0 %
Patienten x Dosierungen	21	0,21421039	0,01020049	4,93	0,1 %
Dosierungen x Verfahren	3	0,00578307	0,00192769	-	
Rest - Varianz	21	0,04347357	0,00207017		
Gesamt - Varianz	63	3,66208826	0,05812838		

TABELLE 2

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Patienten	5	0,5643.4365	0,1128.6873	24,16	0,1 %
Zwischen Verfahren	1	0,1450.2405	0,1450.2405	31,05	0,1 %
Zwischen Dosierungen	3	0,3687.1046	0,1229.0348	26,31	0,1 %
Patienten x Verfahren	5	0,0415.5716	0,0083.1143	1,78	-
Patienten x Dosierungen	15	0,1854.0366	0,0123.0024	2,63	5,0 %
Dosierungen x Zeiten	3	0,0099.6633	0,0033.2211	-	-
Rest - Varianz	15	0,0700.6807	0,0046.7120		
Gesamt - Varianz	47	1,3841.7338	0,0294.5049		

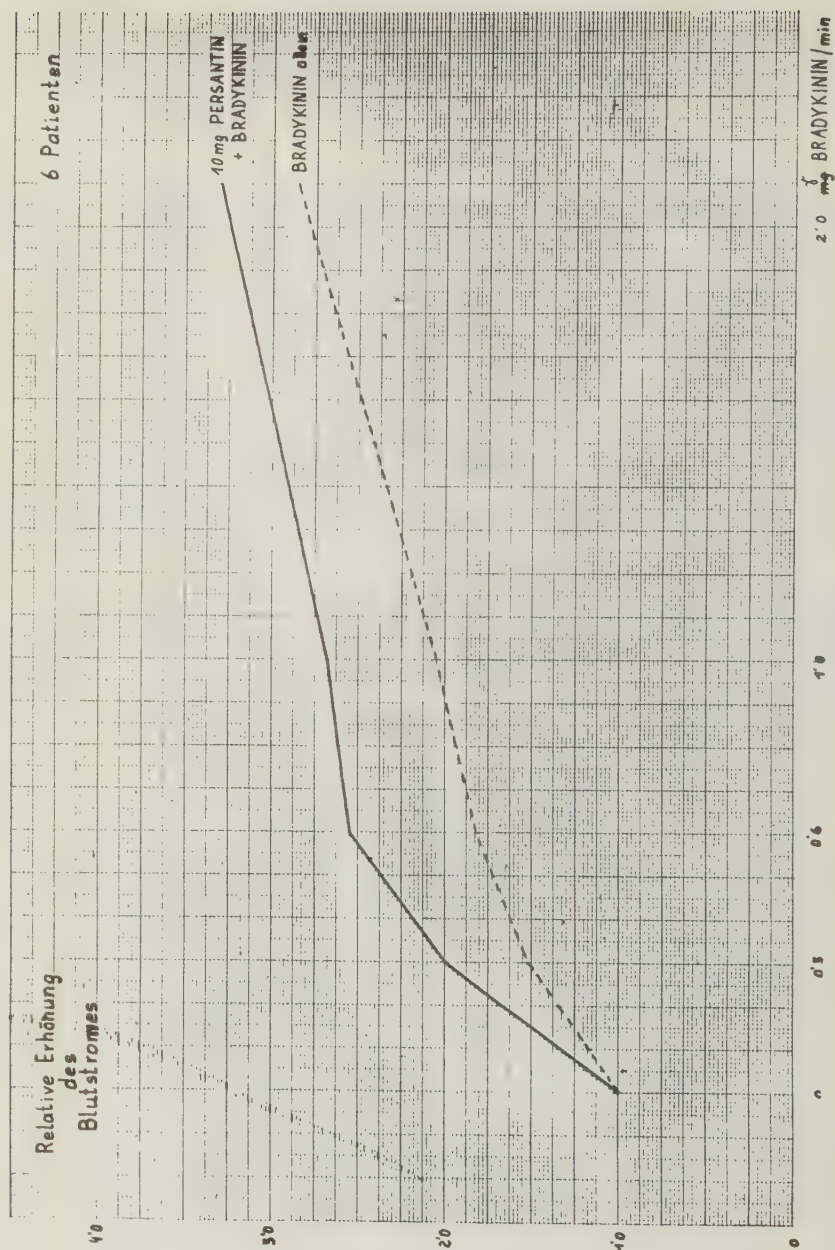


ABBILDUNG 7

Durch die vergleichenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß außer ATP auch die neuentwickelten Vasodilantien der Polypeptidreihe bei intraarterieller Anwendung eine ganz hervorragende dilatierende Eigenschaft im Versorgungsgebiet des injizierten Gefäßes haben. Die Untersuchungen mit Eledoisin mußten allerdings nach vier Versuchen abgebrochen werden, weil Eledoisin so ausgesprochene Nebenwirkungen im Sinne einer systemischen Vasodilatation hatte, die in einem Fall bis zum Kollaps führten. Auch in den drei anderen Fällen haben die Patienten sehr starke Rötung des Kopfes und vor allem auch der Konjunktiven gezeigt, was uns die weitere Untersuchung am Menschen nicht mehr erlaubte. Aus diesem Grunde wurde eine Fortsetzung der Untersuchungen bis zu einer statistisch auswertbaren Zahl von Meßdaten unterlassen. Aus den drei verwertbaren Untersuchungsreihen mit Eledoisin ist aber eindeutig zu schließen, daß diese Substanz ein sehr wirksamer Gefäßerweiterer ist, der in kleinsten Dosen schon annähernd maximalen Effekt bei intraarterieller Infusion hat, aber venös rückströmend auch im Allgemeinkreislauf noch eine so starke vasodilatierende Potenz zeigt, daß es zu einem erheblichen Blutdruckabfall kommt. Dieser Blutdruckabfall ist dann auch verantwortlich für die Reduzierung des Effekts im Versorgungsgebiet der injizierten Arterie. Aus diesen Gründen scheint uns der hochaktive Vasodilatator Eledoisin für die intraarterielle Injektion und zur Behandlung von Durchblutungsstörungen mit solchen Infusionen nicht gut geeignet zu sein. Für diese Applikationsart sind Vasodilantien vorzuziehen und als optimal anzusehen, die im Bereich des injizierten Gefäßsystems zwar gut wirken, dann dort aber so weit abgebaut werden, daß ihr venös rückströmender Anteil keine wesentliche systemische vasodilatierende Wirkung mehr hat. Die Untersuchungen haben deutlich gezeigt, daß es mit dem Eintritt der systemischen Wirksamkeit des Stoffes zu Blutdruckabfall und damit zu einer teilweisen Aufhebung des blutstromsteigernden Effektes im gewünschten Gefäßbereich kommt.

Bei Bradykinin war dieser systemisch dilatierende Effekt nach intraarterieller Infusion wesentlich geringer, deshalb scheint Bradykinin auch ein geeigneter Stoff zur intraarteriellen Infusionstherapie zu sein. Es hat sich allerdings, wie auch schon in früheren Untersuchungen von GERSMEYER und SPITZBART, ELLIOT, HORTON und LEWIS, gezeigt, daß ähnlich wie in unserer Abb. 1 bei einer Dosierung von 0,6 mcg/min auch Bradykinin zu einem systemischen Blutdruckabfall mit allen seinen Nachteilen führen kann. Man wird deshalb bei der Empfehlung dieser Substanz zur intraarteriellen Infusionstherapie vor zu hoher Dosierung ausdrücklich warnen müssen und ständig den Blutdruck zu kontrollieren haben, damit bei Absinken desselben die Dosis sofort entsprechend reduziert werden kann. Nur so wird ein optimaler Effekt mit dieser Substanz erzielbar sein. ATP dagegen hat sich in früheren Untersuchungen auch bei größerer Dosis bei intraarterieller An-

wendung deshalb als besonders günstig erwiesen, weil es praktisch in den therapeutischen Dosen nicht zu einem Abfall des Allgemeinblutdruckes führt.

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse der Versuchsreihen mit kombinierten Anwendungen von ATP bzw. Bradykinin und Persantin zeigen, daß der Effekt beider Substanzen durch Persantin gesteigert wird. Die Zahl der Untersuchungen ist noch zu klein, um ein endgültiges Urteil darüber abzugeben, ob ATP in einem höheren Maße beeinflußt wird als Bradykinin. Es wäre auch in einer weiteren Arbeit noch zu prüfen, ob der Effekt submaximaler Dosen von ATP bzw. Bradykinin durch Persantin relativ mehr gesteigert wird als bei Applikation dieser Substanzen in optimaler Dosierung.

Die Frage, wie Persantin sowohl die ATP- als auch die Bradykinin-Wirkung zu potenzieren vermag, ist letztlich noch ungeklärt. Aus zahlreichen Untersuchungen am Herzmuskel, vor allem von BREDSCHNEIDER, konnte die Einwirkung des Persantins auf die Energieproduktion, Energiebereitstellung und Energieverwertung vor allem im Zusammenhang mit ATP festgestellt werden. HOCKERTS und BÖGELMANN konnten 1959 zeigen, daß nach Injektion von 0,5 mg/kg-Körpergewicht Persantin der ATP-Spiegel ansteigt. Dies war besonders deutlich, wenn eine hypoxämische Schädigung gesetzt wurde. Es wurde daraus geschlossen, daß Persantin die Bereitstellung und Synthese, ja vielleicht sogar die Eigenwirkung von ATP erhöht. Da ATP nicht nur ein zentraler Energiedonator ist, sondern gleichzeitig auch ein effektvoller Vasodilatator am Herzen und in der Peripherie, könnte erwartet werden, daß Persantin nicht nur, wie dies BREDSCHNEIDER zeigte, am Herzen vasodilatierend wirkt, sondern auch in der Peripherie und zwar durch Bereitstellung und Erhöhung der Eigenwirkung von ATP. Bei alleiniger intravenöser Injektion von Persantin konnte in früheren Untersuchungen und in eigenen, hier nicht näher wiedergegebenen Untersuchungen gezeigt werden, daß ein wesentlicher Einfluß auf die Durchblutung im Versorgungsgebiet einer obliterierten Extremitätenarterie vom Persantin nicht bewirkt wird.

Den Mechanismus der gefäßerweiternden Wirkung von Bradykinin kennen wir nicht. Interessant ist nur, daß auch dieser offensichtlich durch Persantin in derselben Weise beeinflußt wird, wie der gefäßerweiternde Effekt intraarterieller ATP-Infusionen.

Es ist nun die praktische Frage zu entscheiden, ob durch gleichzeitige intraarterielle Infusion von ATP oder Bradykinin und intravenöse Persantininjektion der therapeutische Effekt bei Durchblutungsstörungen verbessert werden kann. Diese Frage ist wahrscheinlich zu verneinen. Man kann mit entsprechenden Dosen von ATP und Bradykinin eine maximale oder annähernd maximale Steigerung des Blutstromes erzielen, die ihrerseits dann der Reiz für die strukturelle Dilatation der Kollateralen ist, so wenigstens stellt man sich jetzt den Effekt dieser intraarteriellen Infusionstherapie vor. Eine gleichzeitige vielleicht noch geringe zusätzliche Erhöhung des Blutstroms durch intravenöse Persantinverabreichung dürfte

weniger ins Gewicht fallen als der Nachteil dieser Kombination, der darin bestehen kann, daß es durch die kombinierte Anwendung zu einem allgemeinen Blutdruckabfall kommt, wie dies bei einer hier nicht aufgeführten Versuchsreihe der Fall war. Wir möchten deshalb zur Zurückhaltung in der Empfehlung der Kombinationstherapie raten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der Therapie der obliterierenden Gefäßkrankheiten zwei neue Vasodilatoren Bradykinin und Eledoisin auf ihre Wirkung in der Peripherie anhand quantitativer Messungen mit dem Venenstauungsplethysmographen geprüft. Des weiteren wurde in gesonderten Versuchsreihen untersucht, ob der Coronardilatator Persantin in intravenöser Anwendung die Durchblutung in einer Extremität bei intraarteriellen ATP- und Bradykinin-Infusionen noch zu steigern vermag. Es wird festgestellt, daß sowohl Eledoisin als auch Bradykinin dem ATP ebenbürtige hochaktive Vasodilantien sind. Ihre Dosierung muß jedoch sehr nieder gehalten werden, da sie leicht durch einen venös rückströmenden Anteil allgemeindilatierend wirksam werden, was den Effekt am obliterierten Gefäßabschnitt vermindert.

Eine Kombinationstherapie von ATP bzw. Bradykinin mit Persantin wird in mehreren Versuchsreihen angewendet, ihre Ergebnisse statistisch ausgewertet und diskutiert. Persantin erhöht zwar sowohl den Effekt einer ATP als auch einer Bradykinin-Infusion in geringem Grade. Trotzdem wird von beiden Kombinationen abgeraten, da die geringe Steigerung des ATP- und Bradykinin-Effektes durch den Nachteil eines möglichen Absinkens des zentralen Blutdrucks belastet ist.

Herrn Privat-Dozent Dr. H. HESS möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und ganz besonders für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank sagen.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Übernahme des Correferates.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Abramson, D.I.: Anek Heart J. 17/18, 1939
- R.A. Boissonas, Guttmann S. and Jaquenoud P.: *Helv. chirurg. Acta* 43, 1481, 1960
- Boissonas, Guttmann, Jaquenoud, Konzett H. und Stürmer E.: *Experientia* 16, 326, 1960
- E. Beetz, Braasch D. und Hensel H.: *Arzneimittelforschung* 11, 1961
- H.J. Bredschneider: *D.M.W.* 86, Nr. 35, 1649, 1961
- H.J. Bredschneider, Frank A., Bernrd U., Kochsiek K. und Scheller F.: *Arzneimittelfor.* 9, 1959
- H.J. Bredschneider: Die Hämodynamik des Coronarausflusses, Vortrag III Europ. Kardiologenkong. Rom 1960
- A. Cerletti, Stürmer E. und Konzett H.: *DMW* 86, Nr. 14, 678, 1961
- S. Dietrich und Schwiegk H.: *DMW* 26, 967, 1934
- A.N. Drury: *Journal of Physiology* 74, 147, 1932
- A.N. Drury und Szent-Györgyi A.: *Journal of Physiology* 68, 213, 1929
- H. Dubois-Ferrière: *Helv. Med. Acta* 18, 1951
- P. Ducommun et Dubois-Ferrière H.: *Praxis (Suisse)* Nr. 37, 1948
- D. Elliot, Lewis G. und Horton E.: *Biochem. J.* 74, 15, 1960
- v. Erspamer: *Exper.* 5, 79, 1949
- v. Erspamer: *Arzneimittelforschung* 1253, 1952
- v. Erspamer und Anastasi, A.: *Experientia* 18, 58, 1962
- H. Fox, Goldsmith R., Kidd D.J. and Lewis G.P.: *Journal Physiolog.* 154, 16, 1960
- A. Fleisch und Domenjoz R.: *Klin. Wochenschrift*: 38, 948, 1940
- A. Fleisch und Sibul I.: *Pflügers Arch.* 231, 787, 1933
- A. Fleisch und Weger P.: *Pflügers Arch.* 239, 362, 1937
- E.F. Gersmeyer und Spitzbarth H.: *Klinische Wochenschr.* 23, 1227, 1961
- R.T. Grant and Pearson R.S.B.: *Clinic Scient* 3, 119, 1938
- G. Grabner, Kaendl F., Kraupp O.: *Arzneimittelfor.* 9, 45, 1959
- Hess, H.: *Obliterierende Gefäßkrankheiten* 1959
- Hess, H.: *Klin. Wochenschrift* 1954, 21/22, 525
- Hess, H.: *Zeitschrift klin. Mediz.* 153, 35, 1955
- Th. Hockerts und Bogelmann, G.: *Arzneimittelfor.* 9, 1959
- W. Herbrand und Jäger K.: *Das Adenylsäuresystem* Editio cantor K.G. Aulendorf in Württ. 1952
- Kadatz, R.: *Arzneimittelfor.* 9, 1959
- H.W. Knipping, Boltwund Mikulicz K.: *Arzneimittelfor.* 10, 364, 1960
- Korach: *Münch. med. Wschr.* 473, 1931
- Kuschinsky G.: *Regensburger J. für ärztl. Fortbild.* 2, 112, 1951

- Lamprecht W.: Vortrag 27 Tag der Gesellsch. für Kreislaufforsch. Bad Nauheim 1961
- Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie Springer Verlag Berlin, Göttingen-Heidelberg 1952
- H. Menge und Kadatz, R.: Arzneimittelfor. 9, 1959
- Lang, O.: Wien. med. Wschr. 109, 1006, 1959
- Lochner W., Naseri M.: Arzneimittelfor. 10, 636, 1960
- Pabst H.W.: Medizin Klinik 7-13, 257, 1959
- Ratschow, M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen Verlag Theodor Steinkopff, Dresden-Leipzig 1949
- Rischè, A.: Münch. med. Wschr. 390, 1932
- Rocha E., Silva, Beraldo and Rosenfeld Amerk J. Physiol. 156, 261, 1949
- Rigler R.: Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 167, 54, 1932
- Schoedel, W.: Pflügers Arch. 236, 93, 1935
- Schwyzler R., Rittel W., Sieber P., Kappler H. and Zuber H.: Helv. chim. Acat 43, 1130, 1960
- Sandrin und Boissonas R. A.: Sep. Experientia 18, 59, 1962
- Stürmer, E., Cerletti A.: Americ. Heart J. 62, Nr. 2, 149, 1961
- Thiemann: Münch. med. Wschr. 475, 1931
- Wezler, K.: Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildung Band III, 462, 1954
- Zipf: Arch. exper. Path. u. Pharmakologie 167, 60, 1932
- Zipf und Giese: Arch. exper. Path. und Pharmakol. 171, 111, 1933

L E B E N S L A U F

Am 17.11.1936 wurde ich in Stuttgart als 2. Sohn des Abteilungspräsidenten Dr. Ing. Karl Eugen Hahn und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Schüler geboren. Die Grund- und Oberschule besuchte ich an der Wagenburgschule in Stuttgart. Im Frühjahr 1956 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich anschließend in Tübingen, wechselte nach 3 Semestern nach Mainz über und legte dort nach dem Sommersemester 1958 das Physikum ab. Die klinischen Fächer studierte ich in Tübingen, Innsbruck, Kiel und München. Im Herbst 1961 beschloß ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen in München.

Ab 1. Januar 62 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Rot-Kreuz-Krankenhauses in München, anschließend bis zum Ende des Jahres auf der gynäkologischen Abteilung der Privatklinik Dr. Reis ebenfalls in München. 1963 wechselte ich auf die chirurgische Abteilung des Krankenhauses Rechts der Isar über und war dort 1/2 Jahr. Seit 1. Juli 1963 arbeite ich am Pathologischen Institut des Krankenhauses Schwabing in München.

